

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 204

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Claude, Robert GUMPELSON

Né le 10 Juin 1928 à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ICTERE NUCLEAIRE**

Président : Monsieur G. MARCHAL (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

--

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude, Robert GUMPELSON

né le 10 juin 1928 à P A R I S

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ICTERE NUCLEAIRE

--

Président : Monsieur G. MARCHAL (Professeur)

--

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROcq, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	} CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUENU
	{ Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	} MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	} FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	} DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY
	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY
	{ RADOT
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL
	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérap. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G.	{ DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN	
	{ Melle GAU-	Pat. chir.	{ GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB OLIVIER (Cl.) POILLEUX THOMERET VERNE (J.M.)
Ana.Path.	{ THIER V. BUSSE GOUYGOU		
Bactériologie	{ CHRISTOL NEVOT		
Biol. Méd.	BOURLIERE		
Chimie méd.	{ ETTORI POLONOVSKI J.	Pat.expéri- ment.	{ MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFROMM { POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI JOSEPH
Dermato-syph.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN		
Histologie	{ COUJARD N.		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	{ BOYER DEPARIS		
Mal.infect.	BASTIN		
Médecine)	{ DEROBERT GAULTIER HADENGUE	Path.Med.	
légale et			
du Trav.)			
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE		
	{ GRASSET LE LORIER		
Obstétrique	LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Ophtal-)	{ BREGEAT DESVIGNES	Pédiatrie	
mologie)			
Orthopédie	JUDET	Pharmacol.	Melle LEVY { BARGETON DEJOURS PARROT
Oto-rhino-)	{ AUBRY MADURO	Physiol.	
laryngol.)			
Parasito.	BRUMPT		
Parasito.col.	CHABAUD	Physique)	{ DJOURNO Médicale) { GOUGEROT Pneumo-phtis. KREIS Psychiatrie { BARUK PICHOT
Pat. chir.	{ BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		

MM.			MM.	
Psych.infant.	N...		Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE		Thérapeut.	CHASSAGNE
Stomato.	{ CHAPUT Mme			
	{ CERNEA			

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.			MM.	
	{ AMELINE		Urologie	N...
	{ HUGUIER			{ DREYFUS
Clin.Chir.	{ LEGER		Clinique Méd.	{ HAGUENAU
	{ PADOVANI			{ KOURILSKY
	{ ROUX			
Clinique)	{ ECALLE			
obstét.)	{ MAYER			
Clin.opht.	OFFRET			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Melles DUMAITRE
Bibliothécaires LE NOIR
LAURENT
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A la Mémoire de mon Grand'Père et
de mon Frère Raymond

A ma Femme

En la remerciant d'avoir
bien voulu partager ma vie.

A mes Parents

Avec toute ma reconnaissance.

A ma Grand'Mère



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552215_0049

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur G. MARCHAL

Professeur de Clinique des Maladies
du sang à la Faculté de Médecine de
Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres

- Paris

Monsieur le Professeur H. BENARD
Monsieur le Professeur FUNK-BRENTANO
Monsieur le Docteur AZERAD
Monsieur le Professeur SICARD
Monsieur le Docteur MARQUEZY
Monsieur le Docteur DUPOIS
Monsieur le Docteur MEYER
Monsieur le Professeur Agrégé Jean RAVINA
Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur DELAY
Monsieur le Docteur MICHON
Monsieur le Professeur AUBIN
Monsieur le Docteur LEROUX-ROBERT
Monsieur le Professeur VELTER
Monsieur le Professeur DEGOS
Monsieur le Docteur BOLGERT
Monsieur le Professeur MOLLARET

- Orléans

Monsieur le Docteur DUVAL
Monsieur le Docteur MATET

A mon Jury de Thèse

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ICTERE NUCLEAIRE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Peu d'affections ont connu, en moins d'un demi-siècle, autant de théories étiopathogéniques que celles qui ont été proposées pour les diverses manifestations hémolytiques du nouveau-né.

En 1908, CHAUFFARD décrivait :

"l'ictère hémolytique, dû à une destruction massive des globules rouges, avec splénomégalie et anémie, sans sels biliaires dans l'urine".

On parla ensuite de maladie hémolytique, ou anémie grave du nouveau-né, et dont la forme peut-être extrême était l'ictère nucléaire des auteurs allemands.

Avec la découverte du facteur Rhesus et des incompatibilités sanguines qu'il entraîne, mais déjà avec les groupes et sous-groupes sanguins, on put réunir sous l'étiquette d'érythroblastose des faits jusque là isolés et obscurs, et la notion des incompatibilités foeto-maternelles apporta non seulement une explication aux accidents foetaux et néonataux frappant des fratries, mais épargnant les premiers-nés, mais encore fournit les premières armes préventives et curatives contre ces redoutables hémopathies.

Mais comme c'est souvent le cas lorsqu'enfin un problème livre ses inconnues, on alla trop loin, en faisant endosser aux incompati-

bilités sanguines foeto-maternelles, en particulier Rh, toutes les formes d'accidents hématologiques néonataux, ou, mieux, périnataux, puisque certains frappent le fœtus in utero, et que d'autres n'apparaissent que chez le nourrisson.

L'ictère nucléaire, si grave dans son pronostic vital immédiat, mais aussi dans son pronostic éloigné, pour les séquelles neurologiques qu'il provoque si souvent, a beaucoup retenu l'attention des pédiatres ces dernières années. Et l'on est arrivé à établir que l'ictère nucléaire périnatal pouvait relever de causes diverses.

La plus fréquente demeure, certes, l'iso-immunisation sanguine avec les phénomènes d'hémolyse qu'elle entraîne ; et c'est en dépistant précocement les incompatibilités sanguines en portant le diagnostic et de la maladie hémolytique et de son degré de gravité, que l'on assurera la lutte la plus efficace contre l'ictère nucléaire de la maladie hémolytique ; LACOMME montrait récemment que du traitement de celle-ci dépendait la fréquence de l'apparition de l'ictère. Il faudra donc intervenir activement et précocement.

La forme la plus rare d'ictère néonatal est celle due à un virus, à l'hépatite infectieuse. Les observations de cet ordre sont si exceptionnelles qu'elles n'interviennent pas dans la pratique, et que nous ne nous attarderons pas à cette étiologie d'ictère ; une mention nous semble suffire.

Restent les ictères vus surtout chez le prématuré, mais aussi chez l'enfant né à terme, sans facteur infectieux, et surtout en dehors de toute incompatibilité sanguine foeto-maternelle ; ici, on fait intervenir une immaturité hépatique avec hyperbilirubinémie.

Enfin, une dernière catégorie, et non la moins intéressante, quand ce ne serait que pour les problèmes de diagnostic différentiel qu'elle pose, est représentée par les ictères pseudo-malformatifs, par atrésie, par malformation congénitale des voies biliaires. Ici, la sanction est chirurgicale, mais étant donné le risque opératoire dans les premiers jours de la vie, on voit toute l'importance d'un diagnostic positif et différentiel exact. Or, dans les formes par iso-immunisation comme dans celles par immaturité hépatique sans iso-immunisation sanguine, les examens de laboratoire apportent des notions décisives. C'est pourquoi nous aurons à étudier le comportement de la bilirubinémie, et, surtout, les techniques utilisées pour le dosage de la bilirubine dans le sang. Dès qu'une maladie hémolytique grave par iso-immunisation maternelle anti-Rh est diagnostiquée, l'exsanguino-transfusion s'impose, car elle améliore le pronostic vital, et, surtout, diminue la fréquence de l'ictère nucléaire et ses séquelles neurologiques. Mais il faut, pour songer à l'exsanguino-transfusion, d'une part agir sans retard, d'autre part, n'agir qu'une fois posé le diagnostic. On voit donc que toute la question tourne autour de techniques rapides et précises, afin d'éviter de pratiquer une exsanguino-transfusion alors qu'elle est inutile, non indispensable, ou encore, de trop tarder à la décider, alors que les troubles nerveux sont déjà là, compromettant le pronostic vital, ou au moins neurologique.

°°

Nous dirons un mot des conditions dans lesquelles apparaît l'ictère nucléaire au cours de la maladie hémolytique. Les premières observations, en effet, ont concerné l'ictère

nucléaire apparu dans ces conditions sanguines, au cours de l'iso-immunisation anti-Rh ; on établit très vite les relations entre la fréquence des complications nerveuses, l'intensité de l'ictère, et le taux élevé de la bilirubinémie.

Pour COLLISON (1951), l'ictère nucléaire est uniquement en rapport avec le degré de la jaunisse, et de son expression biologique, la bilirubinémie ; le taux critique en étant de 18 mg pour 100 cc, L'année suivante, ALLEN, HSIA et DIAMOND confirment cette notion, et sur 229 cas, ils établissent que l'ictère nucléaire est rare, avec une bilirubinémie inférieure de 20 mg % et pratiquement, constant, lorsque le taux est supérieur à 30 mg %.

BOREAU et DAVID en 1953 (service de Monsieur le Professeur LACOMME) ont fixé le seuil dangereux, ictérigène, de la bilirubinémie totale à 18-20 mg %.

Ces constatations ont entraîné des déductions thérapeutiques, l'exsanguino-transfusion renouvelée permettant de prévenir l'apparition et de l'ictère nucléaire, et des accidents nerveux de la maladie hémolytique.

Ces faits faisaient avancer la question, sans toutefois livrer le mécanisme pathogénique des lésions nerveuses lorsque la bilirubinémie s'élève au-dessus d'un certain taux. La bilirubine est-elle la cause des lésions neurologiques, ou n'en est-elle qu'un témoin, un indicateur, coexistant peut-être avec un produit plus directement toxique (BOREAU). A côté de la bilirubine, d'autres pigments hématiques pourraient assumer un rôle important dans la pathogénie de l'ictère nucléaire.

Il a cependant été démontré expérimentalement (DAY, WATERS et BOWEN) que sur des coupes de

tissu cérébral, une solution de bilirubine inhibe les échanges cellulaires, et cela avec d'autant plus d'intensité que l'animal d'où provient le tissu nerveux est plus jeune (le maximum d'inhibition s'observant chez le rat nouveau-né). Une solution de bilirubine à 40 mg % diminue la respiration tissulaire de 67 % pour le rat nouveau-né et de 22 % seulement pour l'animal adulte. Cette pathogénie est d'autant plus séduisante que les lésions cellulaires de l'ictère nucléaire ne sont pas spécifiques, mais présentent une topographie voisine de celle des lésions purement anoxiques (BOREAU et DAVID). Ces faits rentrent dans l'observation des ictères avec hyperbilirubinémie qui, chez l'adulte, ne provoquent pas les lésions nerveuses observées chez le nouveau-né.

Enfin, le rôle anoxémiant tissulaire de la bilirubine rendrait compte des complications nerveuses des ictères graves d'origines diverses, hémolytiques, mais aussi non-hémolytiques, par exemple tels qu'on les observe chez le prématuré.

°°°

Il y a donc bien un facteur commun dans les ictères graves nucléaires, qui surviennent dans les états d'iso-immunisation Rh, mais aussi en dehors des incompatibilités sanguines, chez le nouveau-né, mais aussi chez le prématuré, et enfin dans les ictères pseudo-malformatifs, en somme, chaque fois qu'il y a hyperbilirubinémie. On voit toute l'importance pathogénique et diagnostique de ce signe biologique, mais aussi toute l'orientation qu'il donne au traitement préventif et curatif.

Et l'on arrive donc à la conclusion de
DIAMOND (1956) :

"Il y a un rapport probablement indirect entre l'hyperbilirubinémie et les lésions des noyaux cérébraux. Une forme anormale de l'hémoglobine, plutôt qu'un précurseur de la bilirubine, serait la substance toxique. Non seulement l'érythroblastose foetale, mais toute insuffisance hépatique et hyperbilirubinémique peut engendrer un ictère nucléaire. Les prématurés sont plus sensibles, mais d'autres produits toxiques, notamment des médicaments, peuvent prédisposer à cette lésion nerveuse".

Nous allons donc étudier successivement les diverses formes étiologiques de l'ictère nucléaire :

- ictères par iso-immunisation, dans la maladie hémolytique ;
- ictères sans incompatibilité sanguine, chez le prématuré mais aussi chez l'enfant à terme ;
- ictères pseudo-malformatifs enfin.

De ces formes anatomo-cliniques, nous déduirons des mesures pratiques :

- dépistage systématique pendant la gestation, des incompatibilités sanguines foeto-maternelles, dépistage de la maladie hémolytique chez le nouveau-né ;
- diagnostic de la gravité de la maladie hémolytique, d'après l'importance des phénomènes d'autolyse, mais surtout d'après le taux de l'hyperbilirubinémie ;
- mesures thérapeutiques enfin, essentiellement l'exsanguino-transfusion, que certains auteurs associent systématiquement avec la corticothérapie.

LES FORMES ETIOLOGIQUES
DE L'ICTERE GRAVE DU NOUVEAU-NE

-:-

I.- Ictères par iso-immunisation :

Les ictères nucléaires sont de loin les plus nombreux en tant que complication de la maladie hémolytique périnatale.

Voyons-en quelques exemples :

- Un nouveau-né (observation de BERTRAND, BRUNEL et BONNET, 1954) présente à la trente-sixième heure de la vie un ictère intense, fébrile, sans érythroblastémie, dû à une immunisation maternelle par facteur Rhesus, affirmée par les groupages sanguins, le dosage des anticorps Rh, et la positivité du test de Coombs. L'enfant est traité, au quatrième jour, par une exsanguino-transfusion de 700 cm³ qui l'améliore.

Cependant, l'évolution est troublée par l'apparition successive de troubles hépatiques, discrets et transitoires, d'une anémie à 2.300.000 globules rouges, et surtout par des signes neurologiques, avec hypertonie de la nuque et du tronc, et des convulsions. Au deuxième mois, le test de Coombs devient négatif. L'anémie se répare, mais les troubles neurologiques persistent. Actuellement, à l'âge de sept mois, le comportement psychomoteur et l'état neurologique sont redevenus normaux, bien que la pneumo-encéphalographie ait révélé une importante atrophie cérébrale. Pour les

auteurs, l'apparition de ces complications doit être liée à la persistance d'agglutinines anti-Rh, déjà fixées et actives dans les tissus malgré une exsanguino-transfusion importante, mais trop tardive. La réversibilité des symptômes constitue cependant un succès, qui eût été plus complet si le traitement avait été entrepris plus précocement. Cette explication est mise en défaut par les cas d'ictère nucléaire avec complications neurologiques en dehors de l'incompatibilité Rh, et dont nous verrons des exemples plus loin.

Pour S. BUHOT, l'ensemble des arguments invoqués fait reconsidérer actuellement la possibilité du rôle neuro-toxique de la bilirubine. Mais la thérapeutique n'en demeure pas moins uniquement préventive, que l'on pratique une exsanguino-transfusion de sang Rh positif dans l'hypothèse d'une action directe de l'anticorps, ou une exsanguino-transfusion de sang Rh négatif dans l'hypothèse que seule importe la diminution du taux de la bilirubine dans le sang circulant.

Citons encore le cas observé par LEROUX et LEMOINE (1956) qui concerne une Vgèste dont l'immunisation anti-Rh semble avoir été déclenchée par une transfusion de sang Rh positif au cours de la précédente grossesse. C'est seulement à la fin du septième mois que le taux des agglutinines irrégulières s'élève à 1/128 en trypsine. De nouveaux titrages donnent des résultats très discordants. On pratique une césarienne à la fin du huitième mois ; l'enfant, du sexe féminin, pèse 3 kg, 100 ; elle est pâle, et jaunit en une demi-heure. On fait ultérieurement deux exsanguino-transfusions. Le développement de l'enfant est assez satisfaisant, mais il persiste un ictère foncé avec anémie et décoloration des selles, cependant sans aucune

manifestation neurologique. L'ictère nucléaire a donc été évité.

Le problème clinique de l'ictère nucléaire ne saurait donc être détaché de celui de la maladie hémolytique du nouveau-né. On sait que celle-ci est due, dans 94 pour 100 des cas, à une sensibilisation maternelle par le facteur Rh standard ; il faut admettre qu'elle se crée par le passage transplacentaire d'hématies fœtales. Le mécanisme est donc de même nature que pour l'immunisation transfusionnelle. Les autres cas sont dûs aux autres facteurs du système Rhesus, ainsi qu'aux antigènes du groupe ABO. Les anticorps anti-A et anti-B peuvent être transmis par le colostrum, mais ne causent généralement que des accidents bénins. Le dépistage systématique des grossesses confluctuelles est donc nécessaire, par groupage ABO et Rh du procréateur et de la mère.

° °

2.- Ictères du prématuré et du nouveau-né sans incompatibilité sanguine.

Chez le prématuré, lorsque le poids de naissance est très faible, inférieur à 1900 grammes, et lorsqu'un état d'anoxie a été observé (dans 50 % des cas pour ROSSIER et MICHELIN), on peut voir survenir un ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine à son origine. ROSSIER et MICHELIN en ont récemment réuni dix cas. L'ictère est apparu en moyenne trente six heures après la naissance, et est devenu rapidement très intense. Il s'est compliqué de signes nerveux, troubles du tonus, troubles de la conscience, convulsions, troubles oculaires, qui ont débuté le plus souvent vers le troisième ou le quatrième jour de la vie, mais quelquefois aussi ils apparaissent en même temps que l'ictère.

Dans les dix cas observés, l'évolution a été fatale, sur une durée moyenne de cinq à neuf jours. L'étude des groupes sanguins a permis d'exclure toute incompatibilité des groupes, aussi bien le complexe Rh que le système ABO. Les lésions anatomiques constatées ont cependant affecté le même type et les mêmes dispositions que les lésions habituellement trouvées dans l'ictère Rhesus. Pour expliquer ces faits, ROSSIER discute deux possibilités:

- ou bien la lésion nerveuse est anoxique, l'imprégnation biliaire lui étant consécutive ;

- ou bien l'imprégnation biliaire a été primitive, et les troubles neurologiques lui ont été secondaires.

CHABRUN a lui aussi réuni dix huit observations d'ictère néonatal grave avec signes nerveux et généraux intenses, sans étiologie décelable, ni infectieuse, ni immunologique. Les quelques cas de guérison observés semblent en rapport avec le traitement par l'exsanguino-transfusion.

L'évolution peut demeurer bénigne, et ROSSIER a montré comment, chez 103 prématurés de moins de 2.000 g à la naissance l'ictère néonatal, souvent important, a été noté dans 97 % des cas. L'ictère est donc presque constant chez le petit prématuré sans cependant que ni sa durée, ni son intensité, ne semblent en rapport avec le poids de naissance. Le mécanisme de l'ictère du prématuré demeure obscur, mais on peut penser qu'il s'agit d'une insuffisance hépatique transitoire, la glande ne réussissant pas à éliminer la totalité de la bilirubine qui lui arrive en excès.

Nous arrivons ainsi à la notion d'immaturité hépatique plausible chez le prématuré, mais qui peut sans doute, chez le nouveau-né à terme, être rendue responsable de l'hyperbilirubinémie, de l'ictère nucléaire et de ses séquelles neurologiques. ALA-GILLE a étudié le complexe prothrombique chez 32 prématurés et l'a toujours trouvé déficitaire. Dans deux cas, le déficit initial concernait la pro-accélérine, et dans tous les autres cas, le déficit n'intéressait que la proconvertine et la prothrombine. L'intensité de ce déficit n'a pas paru en rapport avec l'existence d'un ictère néonatal, ni avec celle d'une hémorragie ; le déficit s'est par ailleurs montré rebelle à l'injection de vitamine K, aux transfusions sanguines. L'électrophorèse a mis en évidence, dans l'ordre d'apparition des différentes fractions, la succession suivante : fibrinogène avec hyperfibrinémie transitoire, alpha 2-globulines, alpha-1-globulines, bêta-globulines. Les gamma-globulines comme chez le nouveau-né à terme, restent très abaissées longtemps après la naissance. Toutes ces altérations traduisent le fonctionnement défectueux du foie.

Mme S. SAINTE-ANNE a constaté chez le nouveau-né (prématuré ou à terme) présentant un ictère intense, non seulement des signes cliniques nerveux, mais encore des altérations électro-encéphalographiques ; sur 35 cas étudiés, ces altérations persistantes après la disparition de l'ictère ont été très fréquentes.

SACREZ a rapporté en 1954 douze cas d'ictère nucléaire chez le prématuré en dehors de l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle. La mortalité au stade de début a été importante puisque sept enfants sont morts avant l'âge de neuf jours. Sur les cinq survivants,

quatre ont développé un syndrome extra-pyramidal, et le cinquième a présenté un gros déficit psycho-moteur.

SCHNEEGANS et collaborateurs ont vu deux cas d'ictère nucléaire sans iso-immunisation, l'un chez un prématuré de 2.000 grammes, l'autre chez un nouveau-né à terme de 2.800 g. La symptomatologie et l'évolution ont été classiques, aboutissant à la mort au sixième jour. A l'autopsie, on devait constater des lésions macroscopiques d'ictère nucléaire typique ; histologiquement, on put établir la prédominance de lésions inflammatoires d'encéphalite dans le premier cas, des lésions de dégénérescence cellulaire dans le deuxième cas.

Des différentes hypothèses pathogéniques discutées par SCHNEEGANS ; infection, trouble métabolique, anoxie, hyperbilirubinémie toxique, cette dernière surtout est retenue car elle offre une possibilité thérapeutique, l'exsanguino-transfusion.

CHAPTAL a bien montré le rôle de l'hyperbilirubinémie dans les ictères graves non hémolytiques de la période néonatale. La bilirubine indirecte, grosse molécule non diffusible, est prélevée par la cellule hépatique dans laquelle elle est transformée en bilirubine directe. Elle est ensuite excrétée directement par la voie biliaire. Ce processus hépatique est réalisé grâce à un système enzymatique complexe que l'on commence aujourd'hui à mieux comprendre.

Or, chez le nouveau-né, et en particulier chez le prématuré, il est fréquent d'observer une immaturité transitoire de ce système enzymatique hépatique. Cette immaturité entraîne un abaissement parfois considérable de la clearance hépatique de la bilirubine indirecte.

L'immaturation hépatique néonatale (et en particulier chez le prématuré) est donc à l'origine de l'ictère physiologique par hyperbilirubinémie indirecte, dont l'intensité sera d'autant plus forte que la clearance hépatique sera plus basse. Lorsque cet ictère est très important, surtout chez le prématuré, il peut engendrer l'ictère nucléaire. Dans ces conditions, un taux de bilirubine supérieur à 20 mg pour 1.000 doit imposer l'exsanguino-transfusion ; et à l'appui de ces explications pathogéniques de l'ictère nucléaire sans maladie hémolytique, CHAPTAL cite trois observations personnelles d'ictère physiologique grave du nouveau-né, dont deux compliquées d'accidents nerveux chez des prématurés, et traitées par l'exsanguino-transfusion. Au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né, l'existence d'une immaturité hépatique transitoire est un facteur de haute gravité supplémentaire, car elle accentue la rétention de la bilirubine indirecte, et favorise ainsi la réalisation de l'ictère nucléaire.

Il existe d'ailleurs des cas - exceptionnels - d'immaturation hépatique permanente et généralement familiale. La glande hépatique demeure indéfiniment et définitivement incapable d'excréter la bilirubine indirecte. Ces nourrissons présentent alors un ictère hyperbilirubinémique irréversible, qui se complique bientôt d'ictère nucléaire. CRIGGLER et NAJJAR ont rapporté huit observations de cet ordre, et ROSENTHAL une autre. Sur six enfants d'une même fratrie, quatre ont succombé à cet "ictère bilirubinémique indirect avec kernicterus" (NAJJAR). Ces faits ont été également bien étudiés par CHAPTAL qui, tout dernièrement, rappelait que c'est au niveau du foie que s'effectue, par une réaction enzymatique, la transformation de la bilirubine indirecte en bilirubine directe. Chez le nouveau-né, et

en particulier chez le prématuré, une immaturité transitoire de ce système enzymatique entraîne un abaissement parfois considérable de la clearance hépatique de la bilirubine indirecte. Ainsi s'expliquent les ictères physiologiques prolongés du nouveau-né. Lorsque l'ictère est très important, ce qui est fréquent chez le prématuré, l'évolution risque de se faire vers l'ictère nucléaire. L'accumulation de la bilirubine indirecte aggrave encore la maladie hémolytique lorsqu'à celle-ci s'ajoute l'immaturité du foie.

SACREZ, à nouveau, a décrit huit observations de prématurés sans érythroblastose et atteints cependant d'ictère nucléaire; l'ictère apparaît vers le deuxième ou le troisième jour, s'intensifie brusquement après un intervalle libre pendant lequel l'enfant se comporte normalement. Puis s'établit une symptomatologie absolument caractéristique, permettant le diagnostic *intra vitam*, et dominée par des contractures, des hyperesthésies, une anoxie avec cyanose, des mouvements athétosiques, des troubles de la régulation thermique et de la respiration, des gémissements, tandis que l'ictère fonce. Le pronostic est grave, et SACREZ sur huit cas a eu six décès. Anatomiquement, les ictères nucléaires observés ont été identiques à ceux de l'ictère grave érythroblastique.

°°°

L'ictère nucléaire, classique dans la maladie hémolytique néonatale, peut donc apparaître en dehors d'elle. Mais voici une troisième étiologie mieux connue, bien qu'assez rare, et plus facile à distinguer des deux précédentes :

3.- Les ictères pseudo-malformatifs.

Leur diagnostic différentiel avec les ictères physiologiques et les ictères nucléaires hyperbilirubinémiques par maladie hémolytique ou par immaturité hépatique n'est pas toujours facile, alors qu'il est primordial pour décider l'abstention ou l'intervention chirurgicale. ALAGILLE a récemment montré que des signes cliniques et humoraux d'ictère par rétention pendant les premiers jours de la vie ne sont pas toujours synonymes d'atrésie des voies biliaires. Cependant, souvent, seule l'exploration chirurgicale pourra établir le diagnostic. Il peut s'agir d'ictère par malformation des voies biliaires, dont le tableau clinique et humoral conduit à la laparotomie, bien que l'on sache souvent que la lésion ne sera pas réparable. Mais un même tableau bioclinique peut se produire en dehors de toute malformation. C'est ce que l'on a appelé les ictères "pseudomalformatifs", dans lesquels on a invoqué diverses causes :

- obstruction intra-hépatique ;
- bile trop épaisse pour pouvoir s'écouler librement dans les canaux intra-hépatiques.

Souvent, il s'agit d'ictères d'origine virale. Le diagnostic étiologique des formes infectieuses est généralement difficile : virus de l'hépatite A ou B ; virus herpétique ; pyogènes, colibacilles et exceptionnellement certains germes anaérobies, le tréponème, le B.K., le toxoplasme. Les voies d'inoculation sont le plus souvent placentaire, parfois digestive, rhinopharyngée, ou cutanée. Certaines hépatites du nouveau-né auront la forme d'un ictère commun, d'autres la forme d'un ictère grave, enfin certaines hépatites prendront un tableau d'emprunt. Dans l'ensemble, l'ictère pseudo-malformatif

du nouveau-né est rarement congénital, et plus souvent il n'apparaît que beaucoup plus tardivement qu'un ictère iso-immunologique par exemple. Cet ictère franc, atteignant uniformément peau et muqueuses, évolue d'une seule tenue, mais peut parfois connaître des phases d'atténuation. L'évolution moyenne est de trois mois au cours desquels on trouvera à l'examen un gros foie de cholestase, sans circulation collatérale, sans manifestations hémorragiques, sans gros troubles généraux malgré l'importance de l'ictère. Chez certains petits malades décrits par LELONG, les troubles neurologiques existent. La bilirubinémie est élevée, la cholestérolémie, peu perturbée. L'élévation des alpha-2-globulines est fréquente mais non constante (quatre fois sur cinq dans la série de LELONG). Mais ce tableau ne suffit pas au diagnostic étiologique, et il faut encore procéder à l'opacification angiocholégraphique, per-opératoire s'il y a lieu. La ponction-biopsie révèle des lésions d'hépatite initiale, puis plus tardivement des lésions de réparation tissulaire, ou enfin des lésions de cirrhose. Mais de tels aspects ne permettent pas de rejeter l'origine malformative de l'ictère. Il faut en tous cas rejeter l'ictère hémolytique par incompatibilité sanguine foeto-maternelle, par l'emploi des tests sanguins, établissant l'hémolyse, différence de facteur Rh, test de Coombs, hyperbilirubinémie indirecte. La rétention est due le plus souvent à une malformation des voies biliaires extra-hépatiques, à une atresie des voies biliaires intra-hépatiques, à une compression extrinsèque. Il faut connaître également le syndrome de la bile épaisse des auteurs anglo-saxons, avec oblitération des canalicules biliaires. Les épreuves biologiques (assez infidèles), les épreuves radiologiques (peu démonstratives), le tubage duodénal de SARROUY, n'évitent pas toujours l'intervention, seule capable

d'établir la présence ou l'absence de la malformation, encore que la laparotomie ne soit pas dépourvue de risques chez le tout jeune enfant.

Dans le récent cas de OLMER et CARCASSONNE, l'affection a évolué comme un ictère rétionnel par malformation des voies biliaires, mais les anamnestiques, les signes biologiques ont incité à admettre que l'ictère était secondaire à une hépatite virale probable. Les épreuves d'excrétion biliaire, montrant une bilirubinémie directe élevée, une augmentation des alpha-2 globulines, la radiologie, le tubage, doivent être mis en oeuvre. Dans le cas de OLMER, il existait une malposition duodénale congénitale et un shunt spontané porto-cave. La cirrhose cholostatique étant constituée, le pronostic ne pouvait qu'être fatal.

° °

En dehors de ces cas malformatifs, il est évident que le diagnostic et le traitement précoces doivent pouvoir interrompre l'action néfaste de l'hyperbilirubinémie, et prévenir l'évolution vers l'ictère nucléaire et ses redoutables complications neurologiques. Ce sont donc les mesures pratiques applicables aux ictères avec ou sans iso-immunisation que nous allons maintenant étudier.

-:..

- III -

MESURES PRATIQUES

1.- Dépistage systématique de la maladie hémolytique.

Puisque l'ictère nucléaire est bien souvent une complication de la maladie hémolytique, un premier temps de sa prévention sera le dépistage de celle-ci.

On sait que la détermination du facteur Rh et des groupes sanguins est aujourd'hui systématique au cours de la surveillance médicale de la femme enceinte. On sait aussi qu'une II ou une III pare est menacée si elle est Rh négative. MAYER a récemment donné du dépistage pré-natal de l'iso-immunisation Rh (l'enfant étant Rh positif chez une mère Rh négative) des aspects assez particuliers. Des troubles de "dysgravidie" anomalies de la courbe pondérale, de la tension artérielle, troubles de la fonction rénale, anomalies de l'excrétion des 17 et des 11-cétostéroïdes, ont été observés avec une particulière fréquence, en même temps que surviennent, également avec une anormale fréquence, des altérations placentaires, lésions histologiques, troubles de la perméabilité. En outre, ces anomalies se rapprochent de celles qui sont observées dans les toxémies gravidiques. L'interruption prématurée de la grossesse peut trouver ici des indications, fondées d'abord sur le dosage des anticorps, mais aussi des manifestations "dysgravidiques" et des signes cliniques de souffrance foetale.

L'incompatibilité Rhesus mais aussi les incompatibilités OAB dont les accidents sont sans doute moins rares qu'on ne l'admet classiquement (LACOMME) doivent donc être recherchées dans le dépistage systématique de la maladie hémolytique du nouveau-né. AL MARACHY a exposé une technique de détermination des groupes sanguins et Rh et a montré comment les résultats étaient utilisés dans l'organisation de la Clinique Baudelocque. La détermination des groupes s'effectue par le coagglutinoscope, ce qui évite les fausses réactions par agglutinines froides, et toutes les erreurs possibles par intervention des sangs. On détermine ainsi :

- le groupe sanguin,
- le facteur Rhesus standard,
- puis on recherche les agglutinines anti-Rh, anti A et anti-B immunes.

Sur les sangs Rh négatifs, on cherche en outre les agglutinines anti D associées ou non à anti C et anti E, responsables de la majorité des cas de maladie hémolytique, en même temps on recherche les agglutinines anti C et anti E isolées, qui sont très rares.

Sur les sangs Rh positifs, on recherche les agglutinines anti c très rares.

Certains de ces sangs sont testés avec du sérum anti c, du sérum anti C et du sérum anti E pour déterminer le génotype des maris de certaines femmes Rh négatifs sensibilisés ; pour préparer des globules tests O CDc et O cDE.

Sur tous les sangs, Rh positifs et Rh négatifs, sauf ceux du groupe AB, on recherche les agglutinines immunes, anti A et anti B dans les sérums des sangs O, anti-B dans les sérums du groupe A, anti A dans les sérums du groupe B.

Chez les nouveau-nés de mères Rh négatif enfin, on pratique le test de Coombs dilué de la façon suivante :

les globules du nouveau-né sont lavés quatre fois dans du sérum physiologique, puis suspendus dans ce sérum en dilution à 2 %. On prépare par ailleurs des dilutions croissantes de sérum anti-globuline dans du sérum physiologique. Les globules à tester sont distribués horizontalement dans les godets, une goutte par godet. On leur ajoute les solutions d'antiglobuline dans l'ordre de dilution croissante de gauche à droite solution 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 etc...

Toutes les femmes enceintes se présentant à la consultation sont examinées lorsqu'elles viennent pour la première fois. On connaît donc en une heure toutes les femmes Rh négatif présentant des agglutinines, ou les femmes O, A ou B possédant des anticorps immuns. Les autres opérations sont faites à la demande.

Dans une année, on peut estimer à 60 ou 80 le nombre des enfants naissant atteints de maladie hémolytique, et un nombre égal vient de l'extérieur.

Des fiches sont établies soigneusement pour chaque femme et placées dans le dossier individuel de chaque parturiente.

° ° °

2.- Diagnostic de la gravité de la maladie hémolytique, dosage de la bilirubine.

Toute femme Rh négative ne donne pas forcément naissance à un enfant Rh positif, et les conditions d'iso-immunisation étant présentes, il ne s'ensuit pas nécessairement

des accidents d'hémolyse , même si l'enfant est le troisième de la fratrie, ou au-delà.

Et si maladie hémolytique il y a, encore existe-t-il des degrés de gravité qu'il convient de préciser, afin de prendre les décisions thérapeutiques et surtout préventives qui s'imposent, afin d'éviter le redoutable ictère nucléaire.

LACOMME a insisté sur la nécessité d'évaluer dès les heures qui suivent la naissance, la gravité de la maladie hémolytique, le groupage systématique pendant la grossesse ayant souvent permis le dépistage de l'iso-immunisation avant la naissance de l'enfant. Mais certaines maladies hémolytiques ne sont vues que tardivement, parce que bénignes, avec ictère néonatal faible établi surtout par le taux de la bilirubine, légèrement augmenté seulement.

Cependant les signes cliniques peuvent être trompeurs, et inciter à penser à la bénignité d'une maladie hémolytique en fait grave. Le pourcentage des érythroblastes ne permet de conclusions que s'il est faible et moyen. Le dosage de la bilirubine, sur lequel nous reviendrons, est précieux, mais trompeur souvent au cours des deux premières heures. C'est pourquoi d'autres indices ont été recherchés, plus constamment en rapport avec la gravité de la maladie :

- le temps de Quick ;
- le temps de prothrombine-convertine,

qui sont élevés dans les maladies hémolytiques graves.

Si le temps de Quick est inférieur à 18 secondes, la maladie est surtout bénigne (dans la série de LACOMME, dans 17 cas où

le temps de Quick a été inférieur à 18 sec. on compte 3 gravités moyennes et 14 formes bénignes). Des 13 cas dans lesquels le temps de Quick a été de 22 secondes ou plus, la maladie hémolytique a été mortelle dans 6 cas, grave ou très grave dans 5 cas, moyenne dans 2 cas. Les taux intermédiaires, entre 19 et 21 secondes, sont moins nets puisque sur 10 cas, il y a eu une mort, une forme très grave, trois formes graves et cinq cas moyens. On peut cependant dire que dans plus de 75 % des cas, le temps de Quick, en particulier combiné au temps de prothrombine-convertine, a donné des résultats faciles à interpréter.

Si la bilirubinémie n'est pas un indice absolument constant de gravité, elle n'en doit pas moins être recherchée, malgré ses difficultés, et même ses erreurs. Le taux d'alarme est classiquement de 10 à 20 % de bilirubine dans le sang, mais ce chiffre doit être exact et en outre replacé dans le contexte clinique, en particulier mis en regard de l'intensité de l'ictère.

JOUVENCEAUX et REVOL, de Lyon, ont récemment exposé la micro-méthode qui leur permet depuis trois ans de doser la bilirubine chez le nouveau-né atteint de maladie hémolytique. Le principe de cette méthode est une diazo-réaction sur une dilution dans l'eau distillée du sérum à titrer, avec lecture à l'électrophotomètre. La réduction de bilirubine indirecte en bilirubine directe se fait selon les auteurs, par l'alcool méthylique absolu, ou par le benzoate de sodium-urée. On prépare des réactifs, des sérums standards et des bilirubines standards. On arrive ainsi à titrer des bilirubinémies jusqu'à 30 mg pour 100 cc de sérum. On dose d'abord la bilirubine directe, la bilirubine totale (les méthodes diffèrent selon que l'on a ou non trouvé de la bilirubine directe ; sinon,

la bilirubine totale représente la bilirubine indirecte).

°°°

3.- Traitement.

Toute hémolyse importante, toute bilirubinémie élevée, commandent l'exsanguino-transfusion. La seule difficulté actuelle, la méthode est bien au point, est de décider à quel moment elle est indispensable (et il faut qu'elle le soit pour pouvoir être considérée comme indiquée) ; car de la précocité de sa réalisation dépend tout le pronostic, apparition, de l'ictère nucléaire, évolution vitale et neurologique.

BOREAU et DAVID ont cherché à schématiser les indications impératives de l'exsanguino-transfusion dans la maladie hémolytique et pour prévenir l'ictère nucléaire.

Pour que l'on porte le diagnostic de maladie hémolytique par incompatibilité à un antigène du système Rh, il faut, rappelons-le :

- que le sang maternel contienne des agglutinines irrégulières ;
- que le sang de l'enfant donne un test de Coombs direct positif.

L'enfant étant vu dès sa naissance, et la maladie hémolytique par iso-immunisation anti-Rh étant certaine, la transfusion va s'imposer d'emblée si dès les premières minutes de la vie sont marquées par l'ictère des téguments, ou au moins du cordon, avec ou sans splénomégalie. C'est alors une mesure d'urgence, à réaliser immédiatement ; les examens de laboratoire seront limités, afin de ne pas faire

perdre de temps, au groupage du sang de l'enfant, et au test de Coombs. En effectuant immédiatement l'exsanguino-transfusion, on rend exceptionnelles les évolutions mortelles. Les cas malheureux proviennent de l'état désespéré de l'enfant à sa naissance. Cependant même avec une exsanguino-transfusion de 500 ou 600 g pratiquée immédiatement, l'évolution peut se compliquer d'un ictère plus ou moins précoce, s'intensifiant plus ou moins rapidement. Il ne faut alors pas hésiter à répéter les exsanguino-transfusions, parfois quatre fois en 72 heures (LACOMME). Mais il s'agit là d'éventualités exceptionnelles.

Chaque cas, selon les dosages de la bilirubine, les manifestations cliniques, sera traité par le nombre et le rythme particuliers à chacun d'eux des exsanguino-transfusions. Pour fixer les idées, citons une statistique qui montre que sur 242 cas, l'exsanguino-transfusion a été nécessaire une fois dans 159 cas, deux fois dans 67 cas, trois fois dans 11 cas, et quatre fois dans 5 cas.

Certaines formes de maladie hémolytique paraissent à la naissance bénignes, et l'on doit attendre, en expectative armée, avant de pratiquer l'exsanguino-transfusion. Cette bénignité repose sur la notion qu'il s'agit du premier enfant atteint, donc vraisemblablement sous l'effet d'agglutinines d'apparition tardive chez la mère enceinte (et non pas par transfusion antérieure) ; sur l'absence de tout signe clinique de maladie hémolytique, enfin sur une absence d'anémie, avec hémoglobine à 100 % et G.R. à 5 millions ; le test de Coombs n'est que faiblement positif dans ces cas jugés bénins. Encore faut-il qu'il s'agisse d'un enfant à terme, et non d'un prématuré de moins de 2.500 g.

Le nouveau-né sera très activement surveillé, avec examen répété toutes les six heures. Dès apparition de l'ictère dans les 24 heures, ou élévation de la bilirubinémie vers un taux d'alarme, l'exsanguino-transfusion sera pratiquée, avec un excellent pronostic.

Si l'enfant atteint de maladie hémolytique par iso-immunisation anti - Rh est vu tardivement, cas dépisté difficilement étant donné sa bénignité extrême, la faiblesse de l'ictère, la bilirubinémie subnormale, on a évité l'exsanguino-transfusion. Mais le cas peut être grave, et simplement méconnu au début de son évolution. C'est alors que tout doit être mis en oeuvre pour éviter la constitution de l'ictère nucléaire. L'exsanguino-transfusion s'impose d'emblée, avec dosages de bilirubine renouvelés toutes les douze heures, plus souvent encore. Dès que la bilirubinémie persite supérieure à 20 mg %, on répétera l'exsanguino-transfusion. Car il faut à tout prix abaisser la bilirubinémie qui conditionne, nous l'avons vu, l'apparition de l'ictère nucléaire. On peut refaire des exsanguino-transfusions toutes les dix heures, mais même avec cette méthode extrême, l'ictère nucléaire n'est pas toujours évité.

Si celui-ci n'est pas encore constitué, chez un enfant vu cependant au cinquième jour, le pronostic vital et nerveux n'est plus en jeu, et l'exsanguino-transfusion ne se justifie qu'en présence d'une bilirubinémie très augmentée. L'anémie sera corrigée par une perfusion simple de sang, 80-120 g.

Si enfin, chez un enfant vu tardivement, l'ictère nucléaire est déjà constitué, le tableau neurologique ne sera pas influencé par des exsanguino-transfusions même répétées. On peut cependant les tenter, sans

leur attribuer les améliorations qui sont parfois spontanées.

Lorsque la maladie hémolytique est due à une incompatibilité anti-A et B, et présente un tableau clinique analogue à celui de l'incompatibilité par anti-Rh, le même traitement par exsanguino-transfusions s'impose. Notons que cette éventualité est relativement plus rare. BOREAU cite en effet 28 exsanguino-transfusions pour 28 maladies hémolytiques par anti A, 6 exsanguino-transfusions pour 6 maladies hémolytiques par anti-B alors que dans 242 maladies hémolytiques par immunisation contre les agglutinogènes du système Rh, on a pratiqué dans le même temps 346 exsanguino-transfusions.

Dans le cas de l'ictère intense du prématuré, souvent ictère nucléaire en dehors de toute notion d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle, l'exsanguino-transfusion n'en est pas moins indiquée chaque fois que la bilirubinémie est élevée, supérieure à 18 mg %. En pratique, l'exsanguino-transfusion est souvent mal supportée chez les petits prématurés, avec troubles respiratoires et anoxie. Celle-ci pourrait s'aggraver encore du fait de l'exsanguino-transfusion sans que celle-ci apporte de grands bénéfices. Aussi les indications et les réalisations de l'exsanguino-transfusion dans l'ictère intense, grave, du prématuré, restent peu nombreuses (2 exsanguino-transfusions réalisées avec succès par LACOMME, sur 18 ictères graves du prématuré). Les indications paraissent s'étendre, mais elles nécessitent un dosage préalable de la bilirubinémie et un taux de celle-ci supérieur à 18 mg %. Celle-ci sera particulièrement surveillée chez le nouveau-né prématuré ictérique, les signes neurologiques pouvant n'apparaître qu'au septième jour.

Citons comme succès isolé, le cas de EZES concernant un ictère grave du nouveau-né, par iso-immunisation Rh ; l'exsanguino-transfusion a donné d'excellents résultats qui se maintenaient trois mois plus tard, comme le prouvaient les examens de sang pratiqués en série.

Sur 186 enfants traités par l'exsanguino-transfusion pour incompatibilité foeto-maternelle, BOREAU signale l'absence de décès immédiats, peut-être due aux techniques utilisées : emploi d'un neuroplégique per et post-opératoire, utilisation de sang frais, limitation de la quantité de sang au double de la masse sanguine. Au cours des dix premiers jours de la vie, la mortalité des enfants atteints de maladie hémolytique par AOB a été nulle ; par Rhesus la mortalité n'a été que de 5 décès. La bilirubinémie est souvent remontée secondairement à plus de 20 ng % ce qui a conduit à répéter une ou plusieurs fois l'exsanguino-transfusion. Des signes suspects tardifs n'ont été notés que dans 10 % des cas, et toujours soit chez des prématurés, soit chez des enfants ayant eu une exsanguino-transfusion tardive, après la douzième heure de la vie.

Indiquons enfin que pour certains auteurs, la cortisone améliore très sensiblement les résultats de l'exsanguino-transfusion dans le traitement de la maladie hémolytique par facteur Rh et alors même que l'ictère nucléaire est déjà constitué.

MONNET a cependant utilisé la cortisone seule, sans exsanguino-transfusion, traitement par voie buccale et prolongé cinq semaines, chez un enfant vu à l'âge de 7 jours et présentant un ictère nucléaire par incompatibilité Rh foeto-maternelle. Le résultat immé-

diat fut spectaculaire. L'évolution ultérieure a été troublée par des manifestations convulsives fébriles, et la reprise de l'attitude en arc de cercle. Puis, ces phénomènes régressèrent ; mais on peut redouter quelques séquelles nerveuses bien que la cortisone ait manifestement évité une encéphalopathie grave. Pour MONNET, il n'est pas impossible que la cortisone trouve sa place systématique auprès de l'exsanguino-transfusion dans le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né.

- IV -

CONCLUSIONS

--

I.- L'ictère nucléaire représente classiquement une complication très grave de la maladie hémolytique périnatale par incompatibilité sanguine foeto-maternelle, surtout par facteur Rhesus. Mais il est actuellement établi que l'ictère nucléaire est susceptible d'apparaître chez le nouveau-né, et surtout chez le petit prématuré, en dehors de tout phénomène d'iso-immunisation maternelle, donc en l'absence d'anticorps, le rôle principal revenant alors à l'élévation de la bilirubine sanguine.

II.- Il nous a donc paru intéressant d'étudier dans leur ensemble les diverses étiologies de l'ictère nucléaire, dont l'intérêt dogmatique se double d'un grand intérêt pratique, puisqu'il s'agit d'une affection grave, comportant fréquemment des séquelles neurologiques irréversibles. Nous avons donc envisagé successivement :

-- les ictères par iso-immunisation, surtout par facteur Rh, plus rarement par incompatibilité AOB, et qui restent les plus nombreux ;

- les ictères nucléaires du nouveau-né et du prématuré, en dehors de toute incompatibilité sanguine, et relevant d'une immaturité hépatique, le foie devenant incapable d'utiliser normalement une quantité accrue de bilirubine physiologique ;

- les ictères pseudo-malformatifs, avec cholostase par atrésie ou malformation des voies biliaires ;
- les ictères infectieux provenant d'une hépatite à virus ou à germe spécifique paraissent trop exceptionnels pour devoir être retenus sur le plan pratique.

III.- Il s'agit, lorsqu'une maladie hémolytique néonatale est constatée, ou redoutée ante-partum, d'éviter son évolution vers l'ictère nucléaire. Il faut donc :

- dépister systématiquement la maladie hémolytique par groupage sanguin de la femme enceinte, par l'examen du sang du nouveau-né, a fortiori du prématuré ;
- diagnostiquer la gravité de la maladie hémolytique néonatale, par détermination du test de Coombs, du taux de prothrombine-convertine, de la bilirubinémie ;
- traiter immédiatement toute maladie hémolytique grave ou menaçant de le devenir, par les signes cliniques et surtout biologiques présents, en recourant précocement à l'exsanguino-transfusion, souvent à renouveler. L'adjonction de cortisone serait utile.

IV.- On réalise ainsi dans une forte proportion des cas la prophylaxie de l'ictère nucléaire, responsable d'une forte mortalité néonatale et, dans le cas d'un pronostic vital favorable, de séquelles neurologiques souvent graves et définitives.

Vu :
Le Président :
signé : G. MARCHAL

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

--

L. BERTRAND, D. BRUNEL, H. BONNET

Encéphalopathie atrophiante secondaire
à une maladie hémolytique du nouveau-né
traitée par exsanguino-transfusion
Soc.Sc.Méd.Montpellier 12 fév. 1954

Th. BOREAU, G. DAVID

Les indications actuelles de l'exsan-
guino-transfusion chez le nouveau-né
Presse Médicale LXV pages 715-717 17
avril 1957

Résultats immédiats de l'exsanguino-
transfusion dans le traitement de l'in-
compatibilité foeto-maternelle

VIIIème Journées Etudes Nouveau-Né et
Prématuré Paris 14 oct. 1957

S. BUHOT

Données récentes sur la conception et
le traitement de l'ictère nucléaire avec
iso-immunisation maternelle

VIème Journ.Etudes Nouveau-Né Paris
18 oct. 1955

CHABRUN

Ictères graves du prématuré

VIème Journ.Etudes Prématuré et Nou-
veau-Né Paris 18 oct. 1955

J. CHAPTAL, R. JEAN, D. DOSSA, H. BONNET,
M. NAVARRO

Ictère avec hyperbilirubinémie indi-
recte de la période néonatale

Soc.Sc.Méd.Montpellier séance du 7 déc.
1956

J. CHAPTAL, J. CAMPO, H. BONNET

Le rôle de l'immaturité hépatique dans
les ictères du nouveau-né et du nour-
risson

VIIIème Journ. Etudes Nouveau-Né Paris
14 oct. 1957

L.K. DIAMOND

Ictère nucléaire

VIIIème Congrès Intern. Pédiatrie 27
juill. 1956

P. DUCAS

Le traitement des nouveau-nés atteints
de maladie hémolytique

VIIIème Journ. Et. Nouveau-Né Paris
14 oct. 1957

H. EZES, R. BOUGAREL, P. GRIGUER

Ictère grave néonatal traité avec un
succès prolongé par une exsanguino-
transfusion

Soc. Obst. Gyn. Alger 23 déc. 1953

A. JOUVENCEAUX, L. REVOL

A propos du traitement et de la sur-
veillance de la maladie hémolytique
du nouveau-né. Micro (et macro) métho-
de de dosage de la bilirubine.

Presse Méd. LXV page 1440 7 sept. 1957

LACOMME

Incidence de l'ictère nucléaire de la
maladie hémolytique du nouveau-né sui-
vant la thérapeutique mise en oeuvre.
Bull. Acad. Médecine séance du 11 oct.
1955

Le temps de Quick et l'évaluation de
la gravité de la maladie hémolytique du
nouveau-né

Bull. Acad. Méd. 8 nov. 1955

M. LEROUX, P. LEMOINE

Problèmes pratiques posés dans certains
cas de maladie hémolytique périnatale
Soc.Gyn.Obst. Fr. 24 juin 1956

P.F. AL MARACHY

Maladie hémolytique du nouveau-né.
Dépistage systématique
Presse Méd. LXIV pages 1839-1841 7 nov.
1956

P. MONNET

La cortisone dans le traitement de la
maladie hémolytique par facteur Rhesus
A propos d'une observation
Réunion Lyonn. Pédiatrie 20 nov. 1955

NEWS

Bilirubinémie et ictère nucléaire
VIIIème Journ.Et.Nouveau-Né Paris
15 oct. 1957

J. OLMER, Y. CARCASSONNE

L'ictère pseudo-malformatif du nou-
veau-né
Presse Méd. LXVI pages 101-103 22
janv. 1958

A. ROSSIER, J. MICHELIN

L'ictère nucléaire du prématuré sans
incompatibilité sanguine
VIème Journ.Et.Prématuré Nouveau-Né
Paris 18 oct. 1955
L'ictère nucléaire du prématuré sans
incompatibilité Rhesus
Ann.Péd.Semaine des Hôp. pages 332-
336 juill. 1956

R. SACREZ, L. FRUHLING, HEUMANN

L'ictère nucléaire du prématuré exempt
d'érythroblastose
Soc.Pédiatrie séance du 20 mai 1952

R. SACREZ, J.G. JUIF, G. HEUMANN, R. VOGEL
L'ictère nucléaire non érythroblastique prolongé
Soc.Pédiatrie Est 4 décembre 1954

E. SCHNEEGANS, M. MICHEL, A. CHADLI
Deux cas d'ictère nucléaire sans
iso-immunisation
Soc.Péd.Est. 11 fév. 1956

E. SIMON
L'iso-immunisation foeto-maternelle
et la maladie hémolytique péri-natale
Soc.Franç.Anesth. séance du 22 nov.
1955

THALHEIMER, BOURRAU
dans la discussion, ibid.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Les formes étiologiques de l'ictère grave du nouveau-né	19
1 - Ictères par iso-immunisation	19
2 - Ictères du prématuré et du nouveau-né sans incomp- tibilité sanguine	21
3 - Les ictères pseudo-malforma- tifs	27
III.- Mesures pratiques	30
1 - Dépistage systématique de la maladie hémolytique	30
2 - Diagnostic de la gravité de la maladie hémolytique, do- sage de la bilirubine	32
3 - Traitement : exsanguino- transfusion - cortisone	35
IV.- Conclusions	41
V.- Bibliographie	43

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

